UEBER DAS

„SCILLAÏN.“

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDICINISCHEN DOCTORWÜRDE

DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT ZU STRASSBURG i. E.

VORGELEGT IM MÄRZ 1879

VON

ALEXANDER v. JARMERSTED.

LEIPZIG,
DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.
1879.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät zu Strassburg i. E.

Referent: Prof. Dr. Schmiedeberg.

Separatabdruck aus dem Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Band XI.
(Arbeiten aus dem Laboratorium für experim. Pharmakologie zu Strassburg).

Fagge und Stevenson[1]) haben nachgewiesen, dass in der von Urginea Scilla Steinh. stammenden, seit den ältesten Zeiten namentlich als harntreibendes Mittel verwendeten Meerzwiebel ein nach Art des Digitalins auf das Froschherz wirkender Bestandtheil enthalten ist.

Doch ist es bisher nicht gelungen, diesen wirksamen Bestandtheil aus der Meerzwiebel zu isoliren und seine chemische Natur festzustellen. Trotz zahlreicher Bemühungen auf diesem Gebiete, wir nennen nur die Namen Vogel[2]), Tilloy[3]), Lebourdais[4]), Bley[5]), Wittstein[6]), Marais[7]) und Mandet[8]), trotz der Bezeichnungen „Scillitin" und „Skuleïn", mit denen man verschiedene, bei den bezüglichen Untersuchungen gewonnene Präparate benannt hat, handelte es sich bisher doch immer nur um Gemenge verschiedener Meerzwiebelbestandtheile, in denen der wirksame, bitter schmeckende Stoff wohl enthalten gewesen sein mag.

---

1) Fagge and Stevenson, „On the application of physiological tests for certain organic poisons and especially digitaline". Pharmaceutical Journal and Transactions. Volume VII. 1865—66. p. 421—24.

2) Vogel, Annales de Chimie. Tom. 83. p. 147. 1812.

3) Tilloy, Journal de Pharmacie. XII. p. 635. 1826.

4) Lebourdais, Annales de Chimie et de Physique. 3. Serie. p. 62. 1848.

5) Bley, Archiv de Pharmacie. 61. 1850.

6) Wittstein, Repertorium für die Pharmacie. 3. Reihe. Bd. 4. S. 189—206. 1850.

7) Marais, Annuaire de thérapeutique. p. 94. 1857.

8) Mandet, Comptes rendus. Vol. 51. p. 87. 1860.

Die nachstehend mitgetheilten Untersuchungen beschränken sich auf die Darstellung des nach Art des Digitalins wirkenden Bestandtheils der Scilla, sowie auf die Prüfung seiner pharmakologischen Eigenschaften. Die Isolirung ist mir soweit in genügendem Maasse gelungen, um feststellen zu können, dass diese Substanz, für welche ich den Namen „Scillaïn" vorschlage, in die Reihe der stickstofffreien Glykoside gehört.

Als Darstellungsmaterial benutzte ich die zerschnittenen und getrockneten Schalen der rothen Meerzwiebel, in welcher das Scillaïn in relativ reichlicher Menge enthalten ist. — Der Gang der Darstellung war folgender: Aus den bezeichneten Schalen wurde zunächst ein wässriger Auszug bereitet, indem man sie mit einer reichlichen Menge von Wasser übergoss und 1—2 Tage lang bei Wasserbadtemperatur digerirte. Ich erhielt alsdann nach dem Coliren und Auspressen eine dunkelbraun-roth gefärbte, stark bitter schmeckende, sauer reagirende Flüssigkeit, welche auf dem Wasserbade auf ein kleineres Volum eingedampft wurde. Hiernach wurde die Flüssigkeit so lange mit Bleiessig versetzt, als noch ein deutlich sichtbarer Niederschlag sich bildete, sodann filtrirt und auf dem Filter noch mehrmals mit heissem Wasser ausgewaschen.

Aus dem Filtrat schaffte ich zunächst das überschüssige Blei durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure und nachherigem Filtriren fort, neutralisirte dann die Flüssigkeit mit Ammoniak, engte sie auf dem Wasserbade langsam ein und fällte nun durch wässrige Gerbsäurelösung bei schwach saurer oder neutraler Reaction den wirksamen Körper. Den Niederschlag liess ich gut abhitzen, goss die darüberstehende Flüssigkeit vorsichtig ab und sammelte jenen auf einem Filter, ohne auszuwaschen, um eine Wiederauflösung zu verhüten.

Um nun den Körper aus seiner Tanninverbindung zu befreien, wurde die zwischen Fliesspapier gut ausgepresste und getrocknete Masse mit absolutem Alkohol behandelt, das hierbei Gelöste abfiltrirt und alsdann das Filtrat mit Zinkoxyd und etwas Wasser zu einem Brei vermengt, den ich unter häufigem Umrühren auf dem Wasserbade zu Pulver eintrocknen liess. Dieses behandelte ich dann wieder mit absolutem Alkohol und erhielt auf diese Weise den gesuchten Körper, in Alkohol gelöst. Nach dem Filtriren und Verdunsten des Alkohols hinterblieb eine mehr oder weniger roth gefärbte, intensiv bittere, zähe, klebrige Masse, welche unter Wasser erhärtete und pulverisirbar wurde. Um den Farbstoff möglichst zu entfernen wurde die gepulverte Substanz mit Thierkohle vermischt und das Gemenge

mit destillirtem Wasser mehrmals ausgewaschen. Der bei mässiger Wärme getrockneten Kohle entzog man nachher wieder den wirksamen Körper durch absoluten Alkohol. Das in dieser Weise dargestellte und gereinigte **Scillaïn** bildet eine leichte, lockere, pulverisirbare, farblose oder leicht gelblich gefärbte Substanz. In chemischer Hinsicht wurden folgende Eigenschaften des Scillaïns festgestellt:

I. In Wasser ist es nur in sehr kleinen Mengen löslich und verleiht demselben einen bittern Geschmack. Leicht löslich ist es dagegen in Alkohol, wenig in Aether, Chloroform und Essigäther.

II. In verdünnter Salzsäure ist es in der Kälte nicht löslich, beim Erwärmen backt es zu einer harzartigen Masse zusammen, die sich beim Kochen leicht zersetzt. Die Flüssigkeit reducirt dann Kupferoxyd in alkalischer Lösung, enthält also Glykose, während daneben eine in Aether leicht lösliche, harzartige Masse entsteht.

III. In concentrirter Salzsäure löst es sich mit rosarother Farbe, beim Erwärmen entfärbt sich die Lösung zunächst und wird darnach unter Abscheidung grünlicher Flocken gelblich. Auch diese Lösung reducirt Kupferoxyd bei alkalischer Reaction.

IV. Das Scillaïn sowohl, als das durch Säuren erhaltene harzartige Zersetzungsproduct lösen sich in concentrirter Schwefelsäure mit brauner, lebhaft in Grün fluorescirender Farbe, die auf Zusatz von Bromkalium in braunroth übergeht.

Nach Feststellung der physikalischen und chemischen Eigenschaften des Scillaïns blieb mir die Aufgabe, dasselbe in seiner Wirkung auf den Thierkörper zu prüfen. Nach dieser Richtung habe ich Versuche an Fröschen und Säugethieren angestellt, und, wie ich gleich hier hervorheben will, gefunden, dass das Scillaïn im Wesentlichen wie das Digitalin wirkt und in der Intensität der Wirkung dem Digitoxin[1]), einem der in der Digitalis purpurea[2]) enthaltenen Herzgifte, nicht nachsteht.

Bezüglich der Einführung der Substanz in den Thierkörper möchte ich vorausschicken, dass ich mit Ausnahme der Blutdruckversuche stets subcutan injicirt habe. Zu dem Behufe musste die Substanz, da sie in Wasser nur schwer löslich ist, zunächst in Alkohol gelöst und die Lösung dann mit Wasser verdünnt werden. Ich pflegte dieses so zu machen, dass ich auf 10 Mgrm. Scillaïn 1 C.-Ctm. Al-

1) Vgl. Koppe, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. III. S. 274 ff.

2) Vgl. Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. III. S. 16 ff.

kohol und 9 C.-Ctm. Wasser nahm. Auf diese Weise erhielt ich eine ziemlich klare, leicht opalisirende Flüssigkeit, welche sich mehrere Tage lang aufbewahren liess, ohne an Wirksamkeit etwas einzubüssen.

Versuche an Fröschen.

Da es in erster Linie darauf ankam, die Veränderungen, welche die Herzaction unter dem Einfluss des Scillaïns erleidet, festzustellen, so wurde zunächst eine Reihe von Versuchen an Fröschen angestellt, denen das Herz freigelegt und sodann die Substanz in einen der subcutanen Lymphsäcke injicirt wurde. Aus diesen Beobachtungen stellte sich nun mit Deutlichkeit heraus, dass die Thätigkeit des Froschherzens von Seiten des Scillaïns in durchaus gleicher Weise verändert wird, wie es nach den bekannten Schilderungen von Vulpian[1]), Dybkowsky und Pelikan[2]) und von Böhm[3]) von Seiten des Digitalins der Fall ist. Wie dieses, so ruft auch das **Scillaïn** eine sogenannte Herzperistaltik mit nachfolgendem Herzstillstand in der Systole hervor. Bezüglich der Intensität der Wirkung steht die Substanz, wie bereits erwähnt, dem Digitoxin nicht nach. Bereits nach $^1/_{10}$ Mgrm. ist es zuweilen möglich, an überwinterten Exemplaren der Rana temporia die genannten Erscheinungen zu beobachten, mit Sicherheit aber stets nach $^1/_5$ Mgrm. Etwas grössere Dosen brauchte ich für die weit besser genährten Exemplare derselben Gattung im Sommer: $^1/_4$ Mgrm. brachte hier stets den erwarteten Effect. Noch grössere Dosen verlangt aber die Rana esculenta, welche ähnlich wie gegen die Bestandtheile der Digitalis[4]) auch gegen das Scillaïn bedeutend resistenter zu sein scheint. — Die Minimaldosis schwankt hier zwischen $^1/_2$ und 1 Mgrm. Als Beleg für diese Angaben möge die beigegebene Tabelle (S. 5) einiger meiner Versuchsprotokolle dienen. Um die Identität der Scillaïnwirkung mit der des Digitalins möglichst genau festzustellen, stellte ich noch einige Versuche an, welche ich im Folgenden mittheilen will.

Zunächst gelang mir in ähnlicher Weise, wie Böhm (a. a. O.)

---

1) Vulpian, Gaz. méd. de Paris. 1855. p. 559.

2) Dybkowsky und Pelikan, Physiologische Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Herzgifte". Zeitschr. f. wissenschaftliche Zoologie. Bd. 11. S. 279.

3) Böhm, „Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalins". Pflüger's Archiv. Bd. V. S. 153.

4) Vgl. Koppe a. a. O.

Froschart.	Nummer des Versuchs.	Injicirte Scillaïn-Menge in Milligrm.	Ursprüngliche Zahl der Herzschläge in d. Minute.	Dauer bis zum Eintritt der Peristaltik in Minuten.	Dauer bis zum Eintritt des Kammerstillstands in Min.	Dauer bis zum Eintritt des vollständigen Herzstillstands in Minuten.	Bemerkungen.
A.	1	0,1	52	6	7	14	
Rana temp.	2	0,1	48	9	—	—	Nach einer Stunde noch
vom vorigen	3	0,2	52	5	6	9	kein Stillstand.
Herbst.	4	0,4	44	5	6	8	
	5	2,25	52	4	6	7	
B.	6	0,1	72	—	—	—	Nach 45 Min. noch kein
Rana temp.	7	0,125	72	9	40	45	Stillstand.
vom Sommer.	8	0,25	68	5	7	18	
	9	0,5	68	6	9	13	
C.	10	0,5	80	—	—	—	Nach einer Stunde noch
Rana escul.	11	0,6	72	—	30	30	kein Stillstand.
vom Sommer.	12	1,0	64	5	30	35	

durch das Digitalin, den durch Muscarin hervorgerufenen diastolischen Stillstand des Froschherzens durch das Scillaïn wieder aufzuheben und den Wiedereintritt einer regelmässigen Herzthätigkeit zu beobachten. Ebenso konnte ich mich überzeugen, dass das durch Scillaïn systolisch stillstehende Froschherz wieder zu Contractionen veranlasst werden kann, wenn man in dasselbe unter einem gewissen Drucke eine passend verdünnte Kochsalzlösung einführt. Das Herz wird dadurch erweitert und macht unter dem Einfluss dieses Druckes wieder selbstständige Contractionen, wonach es, wenn der Druck aufhört, in seine frühere systolische Ruhestellung wieder zurückkehrt. Ist jedoch die Quantität des dem Froschkörper einverleibten Giftes sehr gross gewesen, so kann das systolisch stillstehende Herz wohl erweitert werden, auch kehrt es nach dem Aufheben des Druckes in seine frühere systolische Ruhestellung wieder zurück; doch ist es dann nicht im Stande, zur Zeit seiner Ausdehnung selbstständige Contractionen auszuführen. Dieses Verhalten des durch Scillaïn in Systole stillstehenden Froschherzens bei Anwendung eines inneren Druckes auf dasselbe entspricht genau den von Schmiedeberg[1]) gemachten Beobachtungen an den durch das Digitalin zum systolischen Stillstand gebrachten Herzen. Wir sind demnach wohl berechtigt, für die Scillaïnwirkung die gleiche Erklärung zuzulassen, welche Schmiedeberg für die Digitaliswirkung gegeben hat.

1) Schmiedeberg, „Ueber die Digitalinwirkung am Herzmuskel des Frosches.“ Beiträge zur Anatomie und Physiologie, als Festgabe Carl Ludwig zum 15. October 1874 gewidmet von seinen Schülern.

Schmiedeberg kommt nämlich, gestützt auf gewisse hier nicht näher zu erörternde Thatsachen und namentlich auf Grund des obigen Experimentes zu der Anschauung, dass ein derartiger Herzstillstand nicht als eine Herzlähmung im eigentlichen Sinne aufzufassen sei, da die nervösen oder musculösen Organelemente des Froschherzens ihre Erregbarkeit durchaus nicht eingebüsst haben. Schmiedeberg schliesst ferner auch die Annahme eines Herzkrampfes, der von einer Erregung der automatischen Herzcentren oder der im Vagus verlaufenden herzbeschleunigenden Nervenfasern herrühren könnte, sowie die eines Herztetanus, bedingt durch directe Muskelreizung, aus und gelangt zu dem Resultate, dass der Digitalinstillstand als Ausdruck einer Elasticitätsveränderung der Muskelsubstanz aufzufassen sei. —

Ausser den genannten Erscheinungen am Froschherzen beobachtet man nach der Einführung von Scillaïn in den Froschkörper auch Lähmungen der Skelettmuskeln. Die Zeit, wann dieselben zur Anschauung kommen, variirt je nach der Grösse der angewendeten Gabe. Bei den oben angeführten Minimaldosen findet der Eintritt derselben meist erst eine Viertel- bis halbe Stunde nach erfolgtem Herzstillstande statt. Während der entfesselte Frosch anfangs noch lebhafte Sprünge macht und auf tactile Reize prompt reagirt, so bietet sein Verhalten nach Ablauf der genannten Frist schon ein ganz anderes Bild dar. Er liegt auf dem Bauche mit halbgeschlossenen Augenlidern und ausgestreckten hinteren Extremitäten. Kneift man diese mit der Pincette, so macht der Frosch wohl Anstrengungen, sie anzuziehen, jedoch vergeblich. Reizt man nun die Muskeln direct mit dem inducirten Strome, so ergibt sich, dass sie in ihrer Erregbarkeit eine bedeutende Einbusse erlitten haben, wie solches durch Vergleiche an normalen Fröschen leicht zu constatiren ist. — Es könnte hier vielleicht die Frage entstehen, ob die erwähnte Muskellähmung nicht abhängig wäre von der Unterbrechung der Blutcirculation, zumal ihr Auftreten ja erst eine geraume Zeit nach dem Herzstillstande wahrzunehmen ist. Zur Beantwortung dieser Frage wurden Controlversuche angestellt, welche ergaben, dass die unter den erwähnten Verhältnissen auftretende Muskellähmung einzig und allein der Ausdruck einer directen Giftwirkung ist. Die Versuche wurden in der Weise ausgeführt, dass man an Fröschen nach Blosslegung des Herzens sämmtliche Venen und Arterienstämme unterband und die Thiere sodann sich selbst überliess. Nach Verlauf einer halben Stunde war ihr Verhalten äusserlich wohl ganz dasjenige der mit Scillaïn vergifteten. Sie lagen ebenfalls auf dem

Bauche, hatten die Augenlider halb geschlossen und die hinteren Extremitäten gestreckt, auch riefen heftige tactile Reize nur äusserst träge Reflexbewegungen hervor; dagegen ergab die directe mit Inductionsströmen ausgeführte Reizung der Musculatur keine Herabsetzung der Erregbarkeit. Die Unterbrechung der Blutcirculation übt somit bei Fröschen zunächst nur einen deletären Einfluss auf das Nervensystem, nicht aber auf die quergestreiften Muskelfasern aus. Aus der grossen Zahl derartig angestellter Versuche hebe ich der grösseren Anschaulichkeit und Genauigkeit halber im Folgenden einen noch besonders hervor.

A.	B.
4 h — m Einer überwinterten Rana temporaria, die auf ein Brett gebunden ist, wird das Herz blossgelegt. Hierauf werden sämmtliche Venen und Arterienstämme unterbunden und dem Frosche die Fesseln wieder gelöst. Der Frosch macht sofort lebhafte Springbewegungen.	4 h 5 m Einer überwinterten Rana temporaria wird das Herz blossgelegt. Hierauf werden 0,2 Mgrm. Scillaïn subcutan injicirt und dem Thiere dann die Fesseln wieder gelöst. Der Frosch macht sofort lebhafte Springbewegungen.
	4 h 15 m Herzstillstand. Der Frosch ist sehr unruhig und macht noch lebhafte Springbewegungen.
4 h 30 m Der Frosch liegt auf dem Bauche mit gestreckten hintern Extremitäten und halbgeschlossenen Augenlidern. Kneifen mit der Pincette ruft nur äusserst träge Reflexbewegungen hervor. Bei 10 Ctm. R.-A. lebhafte Muskelreaction.	4 h 30 m Derselbe Zustand wie bei A, jedoch bei 10 Ctm. R.-A. abgeschwächte Muskelreaction.
4 h 35 m Bei 10 Ctm. R.-A. lebhafte Muskelreaction.	4 h 35 m Erst bei 9 Ctm. R.-A. Muskelreaction.
5 h 30 m Bei 10 Ctm. R.-A. noch lebhafte Muskelreaction.	5 h 30 m Erst bei 8 Ctm. R.-A. Muskelreaction.

Ueberdies stellte ich noch zwei andere Versuche an, welche die muskellähmende Eigenschaft des Scillaïns erweisen sollten und wählte mir hierzu zwei Exemplare der Rana temporaria aus. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass man dem einen Frosch die grossen Gefässstämme einer hinteren Extremität unterband und diese alsdann so amputirte, dass sie nur durch Vermitt-

lung des N. ischiadicus mit dem Rumpfe in Zusammenhang blieb. Bei dem andern wurde ebenfalls an einer hinteren Extremität die Unterbindung der grossen Gefässstämme ausgeführt, die Amputation aber unterlassen. Alsdann injicirte man beiden Thieren 1 Mgrm. Scillaïnlösung durch den Mund in die Bauchhöhle. In beiden Fällen stellte sich thatsächlich die muskellähmende Eigenschaft des Scillaïns heraus, denn, während an den Muskeln der intact gebliebenen Extremität schon sehr bald nach der Injection eine deutliche Abnahme der Erregbarkeit nachzuweisen war, welche sich im Laufe einer Stunde noch steigerte, blieben dagegen die Muskeln der anderen von der Blutcirculation ausgeschlossenen Extremität noch über eine Stunde lang in ihrer normalen Erregbarkeit unverändert. Blicken wir kurz zurück auf die mit dem Scillaïn an Fröschen beobachteten Thatsachen, so ergibt sich, dass die Substanz bei dieser Thierspecies vornehmlich auf die Musculatur einen deletären Einfluss ausübt. Derselbe findet sowohl in den beschriebenen Veränderungen am Herzmuskel, als auch in der Lähmung der Skelettmuskeln seinen Ausdruck. — In wieweit auch das Nervensystem von Seiten des Scillaïns beeinflusst wird, konnte ich aus meinen Beobachtungen nicht entnehmen; jedenfalls aber dürfte die nach dem Herzstillstand nachzuweisende Herabsetzung der Reflexerregbarkeit in erster Linie auf die Aufhebung der Blutcirculation zurückzuführen sein.

Versuche an Säugethieren.

Den Versuchen an Fröschen schliessen sich noch einige Versuche an Säugethieren an. Auch hier stellt sich, wie schon öfters hervorgehoben wurde, die vollkommene Aehnlichkeit der Scillaïnwirkung mit der des Digitalins und namentlich mit der von Koppe (a. a. O.) beschriebenen Digitoxinwirkung heraus. Die Experimente wurden an Kaninchen, Katzen und Hunden ausgeführt. Bei **Kaninchen** zeigte sich die Wirkung zunächst in dem äusseren Verhalten der Thiere, und zwar trat als vornehmlichstes Symptom eine mit der Zeit sich immer mehr steigernde Muskelschwäche auf, welche, wie sich durch das Blosslegen der Muskeln constatiren liess, stets mit einem lebhaften fibrillären Muskelzittern verbunden war. In den Fällen, wo die den Thieren beigebrachte Dosis genügte, um den genannten Zustand zur Entwicklung zu bringen, konnte man durch directe elektrische Reizung der blossgelegten Muskeln öfters nachweisen, dass an ein und demselben Muskel neben normal reagirenden Stellen solche zu finden waren, welche eine entschiedene Abnahme der Erregbarkeit zeigten. Unter den von mir mitgetheilten

Versuchsprotokollen hebe ich als Beispiel einer derartigen Beobachtung an Kaninchen besonders den Versuch 1 hervor. Derselbe ist noch dadurch von Interesse, dass man am folgenden Tage, wo das betreffende Thier wieder das Verhalten eines ganz gesunden zeigte, auch wieder die normale Reizbarkeit an allen Muskeln, selbst an den vorher gelähmten Theilen nachweisen konnte.

Nach Injection letal wirkender Dosen steigert sich die Muskelschwäche, wie aus Versuch 3 hervorgeht, bis zu einer completen Muskellähmung. Die Muskelerregbarkeit nimmt während des Lebens so sehr ab, dass wenige Minuten vor dem Tode selbst bei übereinander geschobenen Rollen, also bei maximalen Reizen, keine Muskelzuckung mehr erhalten werden kann.

Neben der Muskelwirkung entwickelt sich stets auch eine Wirkung auf das Herz. Die Thätigkeit desselben wird in der Weise verändert, dass bei nicht letaler Dosis (Versuch 1) eine Verlangsamung der Pulsfrequenz, bei letalen Dosen (Versuch 2 und 3) zunächst eine Vermehrung, dann kurze Zeit vor dem Tode eine Verminderung derselben nachzuweisen ist. Um diese Zeit stellt sich auch grosser Lufthunger ein und das Thier stirbt ohne vorausgehende Convulsionen.

Für Kaninchen von 1700—1800 Grm. Körpergewicht beträgt die letale Dosis etwa 4,5 Mgrm.

In mancher Hinsicht anders gestaltet sich das Bild der Scillaïnwirkung bei **Katzen** und **Hunden.** In erster Reihe machen sich hier die **Erscheinungen der Nausea** geltend. Hierauf erfolgt bei Katzen **Erbrechen** und **Darmentleerung**, bei Hunden zuweilen nur **Erbrechen.** Lähmungserscheinungen und das mit ihnen gleichzeitig auftretende fibrilläre Muskelzittern stellen sich bei beiden Thierarten, wie auch Koppe (a. a. O.) bei seinen Versuchen beobachtet hat, erst sehr viel später als bei Kaninchen ein, treten jedoch gegen Ende der Versuchszeit auch hier so hochgradig auf, dass die Thiere sich schliesslich nicht mehr bewegen können, auf eine Seite fallen und in dieser Lage zu Grunde gehen. Ebenso erfolgt der Tod wie bei Kaninchen unter den Zeichen der Dyspnoe und **ohne** Convulsionen. Auch lässt sich bei diesen Thieren eine hervorragende **Herzwirkung** constatiren, wofür wir als Beispiel den in den Protokollen ausführlicher mitgetheilten Versuch an einem Hunde hier in Kürze wiedergeben wollen.

Einem 7 Kilo schweren Hunde werden 7 Mgrm. Scillaïn subcutan injicirt. Die Herzschläge, deren vor der Injection 80 in der Minute gezählt wurden, betragen nach $1\frac{1}{4}$ Stunden nur 60 und sind fühlbar verstärkt. Nach weiteren 35 Minuten ist die Frequenz bis auf 240 ge-

stiegen und zugleich haben die Herzschläge an Intensität so sehr zugenommen, dass der Thorax sichtlich erschüttert wird. Bald aber sinken die Pulse von dieser ausserordentlichen Höhe herab, die Herzschläge werden unregelmässig, setzen oft aus und nach Verlauf von 15 Minuten sind Herzcontractionen nicht mehr zu fühlen, die Athmung sistirt und das Thier stirbt ohne Convulsionen.

Ob auch die bei Katzen und Hunden beobachteten Lähmungserscheinungen als der Ausdruck einer Muskellähmung aufzufassen sind, ist schwer zu sagen, denn die während der ganzen Versuchszeit an mehreren Thieren häufig vorgenommene Reizung der blossgelegten Musculatur ergab nie eine deutliche Herabsetzung der Erregbarkeit.

Ein kurzer Rückblick auf die an Säugethieren gemachten Beobachtungen belehrt uns, dass das **Scillaïn** bei allen drei Thierarten, bei Kaninchen, Katzen und Hunden einen Einfluss auf die Herzthätigkeit ausübt und Lähmungserscheinungen hervorruft, welche mit fibrillärem Muskelzittern verbunden sind. Bei Kaninchen sind diese Lähmungen zum grössten Theil auf eine directe Muskelwirkung zurückzuführen, wodurch sich auch das Ausbleiben der Convulsionen im Moment des Todes vollkommen erklären lässt. Bei Katzen und Hunden dagegen lässt sich das Nämliche nicht mit der gleichen Sicherheit nachweisen. Wahrscheinlich führt bei diesen Thieren die Herzlähmung zum Tode, bevor sich die Muskelwirkung deutlich ausgebildet hat. Auch ist die Möglichkeit nicht ganz ausgeschlossen, dass die bezüglichen Erscheinungen durch eine Affection, welche das Centralnervensystem von Seiten des Scillaïns erleidet, bedingt sind.

Ferner sehen wir als eine Wirkung des Scillaïns bei Katzen und Hunden Erbrechen und Durchfälle eintreten, über deren Ursache sich nur Vermuthungen aufstellen lassen. Ersteres kann sowohl centralen als peripheren Ursprunges sein, letztere dagegen können wohl nur durch eine Wirkung auf gewisse im Verdauungstractus gelegene Vorrichtungen bedingt sein.

Es ist ferner nicht ohne Bedeutung darauf hinzuweisen, dass das Scillaïn an den Injectionsstellen keine phlegmonöse Entzündung hervorruft. Weder an dem aus Versuch 1 bekannten Kaninchen, welches nach 10 Tagen zu einem nochmaligen Versuche benutzt werden konnte, noch bei anderen hier nicht weiter mitgetheilten Versuchen konnte ich etwas Derartiges beobachten. Hierdurch unterscheidet sich die Wirkung des Scillaïns von der nach anderen Seiten hin so ganz analogen Digitoxinwirkung: letzteres erzeugt bekanntlich nach den Angaben von Koppe bereits in Mengen

von $^1/_{10}$ Mgrm. an den Injectionsstellen immer Phlegmone. Schliesslich muss noch hervorgehoben werden, dass das Scillaïn mit zu der Reihe von Substanzen zu zählen ist, welche in sich die Eigenschaft vereinigen, muskellähmend zu wirken und Erbrechen hervorzurufen. Indem wir im Folgenden eine Auswahl von Versuchsprotokollen, wie sie sich aus den Beobachtungen an Säugethieren ergeben haben, nachfolgen lassen, schliessen wir an dieselben noch einige Blutdruckversuche an, mit welchen wir den Zweck verfolgten, die mit der Digitalinwirkung vollkommen übereinstimmende Wirkung des Scillaïns auf das Säugethierherz eingehender zu analysiren.

A. Kaninchen.

Versuch 1. Körpergewicht 1740 Grm. Herzschläge 200 in der Minute. Injectionsmengen 3,3 Mgrm.

4 h 25 m Injection.

4 h 45 m Unruhe. Beginnende Schwäche: das Thier legt sich öfters auf den Bauch und streckt die vorderen und hinteren Extremitäten aus.

6 h 30 m Das Thier ist inzwischen immer schwächer geworden. Es kann sich nicht mehr aufrecht halten und fällt ganz auf die eine Körperseite. Auf tactile Reize zuckt es wohl zusammen, vermag jedoch nicht sich aufzurichten.

6 h 50 m Athmung tief, verlangsamt. Pulsfrequenz ebenfalls verlangsamt, 168 in der Minute. Blossgelegte Muskeln zeigen lebhaftes fibrilläres Zittern.

7 h — m Derselbe Zustand. Es werden wieder einige Muskeln blossgelegt und diese mit Inductionsströmen gereizt. Ein Gleiches geschieht mit den correspondirenden Muskeln eines normalen Thieres. Es stellt sich dabei heraus, dass von den blossgelegten Muskeln des Versuchsthieres die einen noch normal erregbar sind, andere dagegen eine entschiedene Abnahme der Reizbarkeit zeigen und wieder andere neben normal reagirenden Stellen auch solche aufweisen, die kaum noch reizbar sind.

Die Beobachtung wird jetzt unterbrochen und das Thier in seinen Käfig gelegt. Am anderen Morgen finde ich das Kaninchen aufrecht sitzen und Kohlblätter verzehren. Die sogleich vorgenommene Muskelprüfung ergibt, dass sämmtliche Muskeln, auch die Tags vorher gelähmten Theile wieder normal reagiren.

Versuch 2. Körpergewicht 1858 Grm. Herzschläge 204. Injectionsmenge 4,5 Mgrm.

11 h 5 m Injection.

11 h 30 m Das Thier legt sich auf den Bauch und streckt die Extremitäten langsam aus.

12 h — m Hochgradige Schwäche. Das Thier senkt seinen Kopf wie zum Schlafe. Auf laute Geräusche spitzt es die Ohren und

erhebt den Kopf, lässt ihn jedoch gleich wieder sinken. Athmung ruhig, langsam, tief. Herzschläge **vermehrt, 264 in der Minute.**

12 h 10 m Das Thier liegt ganz auf einer Seite. Herzschläge **vermindert, 212 in der Minute.** Blossgelegte Muskelpartien zeigen lebhaftes fibrilläres Zittern.

12 h 20 m Herzschläge 204.

12 h 30 m Hochgradige Dyspnoe. Die Herzschläge sind unregelmässig, aussetzend, verlangsamt, **8—9 in 15 Secunden.**

12 h 45 m Die Pupillen erweitern sich, die Athmung wird immer seltener. Herzschläge nicht mehr fühlbar. Keine Convulsionen.

Versuch 3. Das Kaninchen aus Versuch 1 wird, da es durchaus den Eindruck eines ganz gesunden Thieres macht, nach 10 Tagen zu einem neuen Versuch verwendet.

Körpergewicht 1740 Grm. Herzschlag 200. Injectionsmenge 4,5 Mgrm.

5 h 24 m Injection.

5 h 45 m Beginnende Schwäche. Bauchlage mit gestreckten Extremitäten. Blossgelegte Muskeln zeigen fibrilläres Zittern.

6 h 2 m Herzschlag **vermehrt, 320 in der Minute.**

6 h 11 m Herzschlag **vermindert, 208.**

6 h 20 m Herzschlag oft aussetzend. Dyspnoe. An frisch blossgelegten Muskeln zeigt sich eine durch Inductionsströme deutlich nachweisbare, verminderte Erregbarkeit derselben.

6 h 27 m Athmung immer mehr aussetzend. Herzschlag nicht mehr deutlich fühlbar.

Der Inductionsstrom gibt an frisch blossgelegten Muskeln selbst bei übereinander geschobenen Rollen keine Reaction mehr.

6 h 30 m Der Thorax wird geöffnet und man sieht das freiliegende Herz noch einige kraftlose unregelmässige Contractionen machen. Nach einer Minute etwa steht es still.

B. Katze.

Versuch 1. Körpergewicht 1270 Grm. Die Zahl der Herzcontractionen konnte ich nicht genau bestimmen. Injectionsmenge 2 Mgrm.

6 h 20 m Injection.

6 h 50 m Belecken der Schnauze. Starke Darmentleerung mit nachfolgendem anhaltenden Drängen.

7 h — m Erbrechen. Dasselbe wiederholt sich im Verlauf von 40 Minuten 3 mal. Auch erfolgt während dieser Zeit noch 2 mal Darmentleerung.

7 h 40 m Herzschlag **jetzt deutlich fühlbar, sehr kräftig, 160.**

8 h 15 m Das Thier scheint ermüdet zu sein, denn während es vor der Injection sehr lebhaft hin- und herlief, bleibt es jetzt ganz ruhig sitzen und erhebt sich nur zum Brechact.

8 h 20 m Die Beobachtung wird ausgesetzt.

Am andern Tage, Nachmittags um 3 Uhr, bekam ich die Katze wieder

zu Gesicht. Sie schien zwar etwas müde zu sein, konnte aber klettern. Während der Besichtigung erbrach sie noch einmal. Appetit fehlte.

Den Tag darauf, also zwei Tage nach der ersten Injection, wird sie zu einem neuen Versuche benutzt.

Versuch 2. Dieselbe Katze. Herzschläge 200. Injectionsmenge 3 Mgrm.

10 h 45 m Injection.
10 h 55 m Grosse Schwäche: zum Laufen angetrieben knickt sie mit den Knien ein, taumelt, fällt und bleibt liegen, ohne auch nur den Versuch zu machen sich aufzurichten. Ferner macht sich ein lebhaftes fibrilläres Muskelzittern sehr bemerkbar.
10 h 58 m Starke Dyspnoe ist eingetreten. Das Thier liegt ganz auf einer Seite und schreit heftig.
11 h — m Aufhören der Athmung und Stillstand des Herzens. Der Tod trat ein ganz ohne Convulsionen. Eine Abnahme der Muskelerregbarkeit ist nicht nachzuweisen.

Dauer des Versuchs 15 Minuten.

C. Hund.

Versuch 1. Kräftiger, gesunder Hund. Körpergewicht 7000 Grm. Herzschläge 80. Injectionsmenge 7 Mgrm.

9 h 40 m Injection.
9 h 55 m Belecken der Schnauze.
10 h 50 m Erbrechen. Herzschläge 68 in der Minute.
10 h 55 m Das Erbrechen wiederholt sich des Oefteren. Daneben macht sich ein grosser Schwächezustand bemerkbar, ganz allmählich fällt das Thier auf die eine Seite über und bleibt so liegen.
11 h — m Das Thier hat die Seitenlage unverändert beibehalten. Die Brechbewegungen wiederholen sich. Das Thier bemüht sich vergeblich die aufrechte Stellung wieder einzunehmen.
11 h 5 m 60 Herzschläge. Dieselben sind verstärkt
11 h 12 m 160 Herzschläge. Der Thorax wird sichtlich erschüttert. Einige blossgelegte Muskeln zeigen lebhaftes fibrilläres Zittern. Durch Inductionsströme ist keine Abnahme der Muskelerregbarkeit zu constatiren.
11 h 20 m 220 Herzschläge in der Minute.
11 h 25 m 228 „ „ „ „
11 h 30 m 240 „ „ „ „
11 h 40 m 240 „ „ „ „ Die Intensität des Herzschlags ist eine ganz ausserordentliche.
11 h 45 m Hochgradige Dyspnoe. Die Pupillen erweitern sich allmählich, die Herzschläge werden immer seltener und schwächer.
12 h — m Aufhören der Athmung und Stillstand des Herzens. Convulsionen sind nicht eingetreten. Eine Abnahme der Muskelerregbarkeit ist nicht nachweisbar.

Dauer des Versuchs 2 Stunden 20 Minuten.

Blutdruckversuche.

Versuch 1. Katze von 2,2 Kilo, curarisirt, Vagi intact, künstliche Athmung, Injectionsmenge 2 Mgrm.

Bemerkungen.	Zeit.	Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in Mm. Hg
Beginn des Versuchs	5 h 9 m	34½ 35½ 35	152 152 156
		36 36	160 160
	5 h 11 m	38½ 38½ 39½	158 164 164
		40 39	164 158
I. Injection: ½ Mgrm. Sc., währt 10 Sec.	5 h 12 m	40	164
1. Minute nach der ersten Injection .		38	176
		33	192
		29½	182
		29½	171
		29	160
		27	165
II. Injection: ½ Mgrm. Sc., währt 20 Sec.	5 h 14 m	28½	154
1. Minute nach der zweiten Injection .		24½	177
		20	146
		19	115
		14	92
		15	84
3. Minute nach der zweiten Injection .	5 h 16 m	13½	90
III. Injection: ½ Mgrm. Sc.	5 h 17 m	nicht gezählt.	
1. Minute nach der dritten Injection .		39½	168
		40½	181
2. Minute nach der dritten Injection .		41	190
		42	194
		42 42 42½	198 200 202
IV. Injection: ½ Mgrm Sc.	5 h 19 m	nicht gezählt.	
1. Minute nach der vierten Injection .		44 44½ 45	183 179 193
		45½ 45	193 193 184

Von nun an, von 5 h. 20 m., werden die Pulse so undeutlich gezeichnet, dass eine Zählung nicht möglich ist, zu gleicher Zeit sinkt der Blutdruck continuirlich und erreicht binnen einer Minute die Abscisse.

Versuch 2. Hund von 10,5 Kilo, künstliche Athmung, curarisirt, atropinisirt, Vagi intact, Injectionsmenge 1 1 Mgrm.

Bemerkungen.	Zeit.	Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in Mm. Hg
Beginn des Versuchs	4 h 4 m — s	44	160
I. Injection: 5 Mgrm. Sc. währt 20 Sec.	4 h 5 m — s	44	162
		43	180
1. Minute nach der ersten Injection .		44	214
		44	229
		44	230
		43	230
		42	227
II. Injection: 4 Mgrm. Sc. währt 30 Sec.	4 h 7 m — s	40	226
		40	226
		41	232
	4 h 9 m — s	39½	236
		40	228

Bemerkungen.	Zeit.	Pulse in 10 Sec.	Blutdruck in Mm. Hg
III. Injection: 2 Mgrm. Sc.	4 h 9 m 30 s	39	224
1. Minute nach der dritten Injection .		39	224
		40	222
		40	208
Plötzliches Sinken	4 h 10 m — s		
des Blutdrucks bis auf die Abscisse. Herzstillstand.			
Dauer des Versuchs 6 Minuten.			

Aus den oben mitgetheilten Blutdruckversuchen ersehen wir, dass das Scillaïn sowohl auf Blutdruck als auf Pulsfrequenz von hervorragendem Einfluss ist. Beide werden im Sinne der Digitalinwirkung verändert.

In dem an einer Katze angestellten Versuch 1 zeigt es sich, dass die **Pulsfrequenz** durch kleine Dosen eine Verminderung erleidet (minimale Frequenz 13½ P. in 10 Sec.). Nach Einführung grösserer Dosen geht die Verminderung in das Gegentheil über: eine Pulsvermehrung tritt auf und erreicht einige Zeit vor dem Herzstillstande ihre höchste Höhe (maximale Frequenz 45½ P. in 10 Sec.).

Auf den **Blutdruck** macht sich der Einfluss des Scillaïns in der Weise geltend, dass sowohl kleine als grosse Dosen eine Steigerung des Druckes herbeiführen. Nach Einführung letaler Mengen sinkt sodann der Druck und fällt bis auf die Abscisse herab, womit der Eintritt des Todes angezeigt ist.

In demselben Versuche beobachten wir noch eine Erscheinung, welche auch von anderer Seite in Experimenten mit dem Digitalin hier und da nachgewiesen werden konnte, nämlich eine nach kleinen Dosen auftretende Pulsverlangsamung, verbunden mit einer vorübergehenden Drucksenkung (1. und 3. Minute nach der zweiten Injection).

Betrachten wir nun den an einem Hunde ausgeführten Versuch II, so finden wir, dass das Scillaïn am atropinisirten Thiere die Atropinsteigerung des Blutdruckes noch um ein Bedeutendes zu erhöhen vermag, dagegen auf die Pulsfrequenz keinen nennenswerthen Einfluss mehr ausübt. Entsprechend den Erscheinungen, welche in dem ersten Versuche zu Tage treten, können wir (abgesehen von dem inconstanten Auftreten einer Verminderung der Pulsfrequenz, verbunden mit einem vorübergehenden Sinken des Blutdruckes) in der Wirkung des Scillaïns zwei Stadien unterscheiden.

In dem ersten Stadium beobachtet man eine Steigerung des Blutdruckes bei gleichzeitiger Verlangsamung der Pulsfrequenz.

Im zweiten Stadium gehen diese Erscheinungen in das Gegentheil über: der Blutdruck sinkt, die Pulsfrequenz wird abnorm beschleunigt und schliesslich stellt das Herz seine Thätigkeit ganz ein.

Wie wir gesehen haben, gleicht die Scillaïnwirkung auf das genaueste der Digitalinwirkung. Es kann somit dasjenige, was durch die bekannten Untersuchungen von Traube, Stannius, Ackermann, Meyer, Böhm und Anderen als Ursache der Digitalinwirkung festgestellt ist, auch für das Scillaïn seine Geltung finden.

Hiernach müssen wir die im ersten Stadium auftretende Blutdrucksteigerung als eine directe Wirkung auf den Herzmuskel auffassen. Ob sich dabei auch die Gefässe betheiligen, lässt sich nicht mit Sicherheit erweisen.

Die in dem gleichen Stadium zur Anschauung kommende Abnahme der Pulsfrequenz rührt ohne Zweifel von einer Reizung der im Vagus verlaufenden Hemmungsfasern des Herzens her. Dafür spricht unter anderem auch der Umstand, dass, wie aus Versuch II ersichtlich, beim atropinisirten Thiere die Pulsverlangsamung in diesem Stadium ausbleibt.

Was nun die im zweiten Stadium auftretenden Erscheinungen anbetrifft, so sind diese als der Ausdruck einer Lähmung aller betroffenen Theile anzusehen.

Es erübrigt uns zum Schluss eine kurze Uebersicht über die mit dem Scillaïn am Thierkörper gemachten Erfahrungen zu geben.

1. Empfänglichkeit. Von den beiden Froscharten, Land- und Wasserfrosch, ist ersterer für die Substanz leichter empfänglich. Für ihn genügt eine Dosis von 0,1—0,2 Mgrm. Scillaïn um den Tod herbeizuführen; dagegen bedürfen wir beim Wasserfrosch 0,5—1,0 Mgrm., um den gleichen Effect zu erreichen.

Die letale Dosis beträgt pro Kilo Thier:

bei Kaninchen . . . 2,5 Mgrm.
„ Katzen . . . . 2,0 „
„ Hunden . . . . 1,0 „

2. Erbrechen und Durchfälle. Diese Erscheinungen sind nur an Katzen und Hunden zu beobachten.

3. Herzwirkung. Eine Wirkung auf das Herz macht sich bei Fröschen in der Weise geltend, dass zunächst eine sogenannte Herzperistaltik auftritt und, wenn die gegebene Dosis eine letale war, sich hieran Herzstillstand in der Systole anschliesst.

Bei Säugethieren lassen sich zwei Stadien der Wirkung unterscheiden.

Das erste Stadium ist charakterisirt durch Erhöhung des Blut-

druckes mit Verlangsamung der Pulsfrequenz, das zweite Stadium durch Herabsetzung des Blutdruckes mit Beschleunigung der Pulsfrequenz.

Die Ursache dieser Erscheinungen ist dieselbe, wie bei dem Digitalin.

4. Dyspnoe. Die Dyspnoe ist als eine Folge der veränderten Herzaction zu betrachten und kommt bei allen drei Thierklassen erst gegen Ende der Versuchszeit zur Anschauung.

5. Muskelwirkung. Diese äussert sich bei Fröschen und Kaninchen in Form einer Muskellähmung. An Katzen und Hunden ist eine Muskellähmung nicht deutlich nachzuweisen, wahrscheinlich weil die Herzlähmung den Tod so rasch herbeiführt, dass jene nicht Zeit hat sich auszubilden.

6. Centrale Wirkungen lassen sich mit Sicherheit nicht nachweisen.

So lange in der Scilla keine andere wirksame Substanz nachgewiesen ist, müssen wir annehmen, dass die diuretische Wirkung, welche der Scilla bereits seit alter Zeit zugeschrieben wird, auf den nämlichen Ursachen beruht, wie bei der Digitalis, d. h. dass die Scilla diuretisch nur in den Fällen zu wirken im Stande ist, wo die Behinderung oder Verminderung der Harnabsonderung durch bestimmte pathologische Zustände des Kreislaufs hervorgerufen ist. —